...ine Medical Library.

1935

Studien über die Wirkung einiger Arzneimittelkompinationen mit Hypophysenhinterlappenextrakt an der überlebenden Gebärmutter.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Erich Runck
Schweinfurt.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 1. 35.

1935
Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

1935:167

Referent: Prof. Dr. K. Schübel.

Dekan: Prof. Dr. Fr. Jamin.

Meinen lieben Eltern.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung 5

Beschreibung der Versuchsanordnung und der Versuche . . . 7

A. Versuche am isol. Rattenuterus 8

B. „ „ „ Meerschweinchenuterus 11

C. „ „ „ Kaninchenuterus 15

Beschreibung der Versuchsergebnisse und Zusammenfassung . . 19

Literaturverzeichnis 22

Studien über die Wirkung einiger Arzneimittelkombinationen mit Hypophysenhinterlappenextrakt an der überlebenden Gebärmutter.

Die Herstellerfirma des Cardiazols, Knoll A. G. in Ludwigshafen hat vor einiger Zeit mitgeteilt, daß ein Frauenarzt wiederholt die Beobachtung gemacht haben will, daß bei gleichzeitiger oder aufeinanderfolgender Darreichung von Cardiazol und Hypophysenextrakt nicht nur eine schnellere, sondern auch eine intensivere wehentreibende Wirkung resultieren soll.

Meine Aufgabe war es nun zunächst diese Beobachtung durch Versuche am isolierten Uterus verschiedener Tierarten nachzuprüfen und experimentell zu klären. In den Rahmen meiner Arbeit wurden dann aber noch eine größere Reihe praktisch wichtiger und häufig angewendeter Medikamente einbezogen und mit Hypophysin kombiniert, und zwar das dem Cardiazol in pharmakologischer Beziehung nahe stehende Coramin, das dem Adrenalin ähnlichwirkende sympathomimetische Ephedrin (u. zw. l- u. d-Ephedrin) und das Ephetonin, ferner das Parasympathicus erregende Pilocarpin, zwei Bestandteile des Mutterkorns: Tyramin und Histamin und das spezifische auf den Uterus wirkende Mutterkornalkaloid Ergotamin oder Gynergen.

Cardiazol (Pentamethylentetrazol) und Coramin (Pyridin-Carbonsäure, diaethylamid) sind bekannte häufig verwendete Analeptica. Es sind syntbetisch hergestellte Ersatzmittel des Camphers qualitativ gleichwertig mit ihm an Wirksamkeit, jedoch ohne die unangenehmen Resorptions- und Löslichkeitsverhältnisse desselben. Chemisch sind sie weder unter sich noch mit dem Campher verwandt. Beide haben den gleichen Angriffspunkt, das Centralnervensystem. Auf die glatte Muskulatur hat Cardiazol nach eingehenden Untersuchungen besonders von Hildebrand [1]) praktisch keinen Einfluß. Dagegen wirkt das Coramin nach Faust [2]) und anderen, wenn auch erst in den sehr hohen Dosen von 1 : 10000 aufwärts, auf die glatte Muskulatur des Darmes und nach Uhlmann [3]) auch auf die des Meerschweinchen uterus erregend.

Die Pharmakologie der Ephedrine (d- u. l- Phenyl-propanol-methylamin) wurde von Chen und Schmidt [4]) und des Ephetonins, das einen synthetischen, im Gegensatz zum Ephedrin (von Nagai zuerst aus der Pflanze Ephedra vulgaris gewonnenes Alkaloid) aber optisch inaktiven Körper darstellt, wurde von Kreitmaier [5]) Heß, Nagel, Janssen u. a. genau studiert. Die Ephedrine sind ausgezeichnete Asthmamittel. Hier interessiert uns aber hauptsächlich nur ihr Einfluß auf die glatte Muskulatur. Bei ihren diesbezüglichen Versuchen fanden alle genannten Autoren eine erregende und tonussteigernde Wirkung auf den isolierten virginellen und trächtigen Uterus des Meerschweinchens und des Kaninchens, allerdings erst bei Konzentrationen von 1 : 10000 und mehr. Im Gegensatz dazu stellte Mingtjuan Ding eine Tonusabnahme und ein Aufhören der spontanen Kontraktionen am isol. Meerschweinchenuterus fest.

Tyramin (p-oxyphenylaethylamin) ist ein dem Adrenalin chemisch und auch pharmakologisch verwandter Stoff. Es verursacht Kontraktion des isol. Kaninchenuterus, gleichgültig, ob dieser trächtig oder jungfräulich ist; [6]) das gleiche gilt für den trächtigen Katzenuterus. Sein Angriffspunkt ist der Sympathicus.

Histamin (Imidazoläthylamin) ruft bei allen Tieren und unter gewissen Versuchsbedingungen mächtige Kontraktionen am Uterus hervor [7]).

Die beiden letztgenannten Stoffe, die beide auch im Mutterkorn vorhanden sind, wurden eine zeitlang als das wirksame Prinzip desselben angesehen und zusammen angewendet. Es zeigte sich jedoch bald, daß diese Annahme nicht richtig war, daß vielmehr Histamin und Tyramin nur Zersetzungsprodukte der Mutterkornalkaloide sind und in wechselnder Menge im Mutterkorn zu finden sind. Nach langen und zahlreichen Versuchen gelang es Stoll [8]) eine wirksame Substanz zu isolieren u. zw. das Alkaloid „Ergotamin". Das Tartrat desselben ist das bekannte Gynergen. Vorher war bereits von Barger, Carr ud Dale das Ergotoxin aus Mutterkorn isoliert worden [9]). Diese Alkaloide erzeugen am Uterus starke Kontraktionen und Tonuserhöhung. Beim Menschen ist schon $^1/_2$ mg. Gynergen wirksam. Es lähmt außerdem den Sympathicus [10]), wodurch der Parasympathicus das Uebergewicht bekommt.

Das Pilocarpin ist wie schon oben erwähnt ein Parasympathicus erregendes Alkaloid. Am isol. Uterus der Katze und des Kaninchens löst es Kontraktionen aus [11]).

Der verwendete Hypophysenhinterlappenextrakt wurde aus im hiesigen Pharm. Institut getrockneten und pulverisierten Hypophysenhinterlappen von Kühen hergestellt. Er enthält neben dem wehenerregenden Hormon noch eine Blutdrucksteigernde und Diurese hemmende Fraktion. Eine weitgehende Trennung dieser beiden

gelang erst in der jüngsten Zeit. Man nennt sie in England Pitocin bzw. Pitressin bezw. als deutsche Präparate Orasthin und Tonephin. Der Hypophysenhinterlappenextrakt oder das Hypophysin hat seinen Angriffspunkt an der Uterusmuskulatur selbst. Seine Wirkung wird in Vögtlin-Einheiten ausgedrückt und zwar entspricht 1 V. E. 0,5 mg. des Trockenpulvers. Am isol. Uterus erzeugt es kräftige, langdauernde Kontraktionen [12]).

Experimenteller Teil.

Die Versuche wurden am isol. jungfräulichen Uterus von Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführt. Die Uteri wurden dabei stets in mehrere Stücke zerschnitten. Die nicht sofort verwendeten Stücke wurden in eine Glasschale auf einen mit Warmblüterringerlösung (siehe Anmerkung) angefeuchteten Mullappen gelegt und im Eisschrank aufbewahrt. Diese Art der Aufbewahrung hat sich vorteilhafter erwiesen als das völlige Einlegen der Organe in Ringerlösung, da sie hierdurch stark ausgelaugt werden und schnell ihre Brauchbarkeit verlieren. Die nach der genannten Methode behandelten Uteri waren auch noch an den beiden nächsten Tagen gut brauchbar und zu Versuchen verwendbar.

Anm.: Zusammensetzung der Warmblüterringerlösung:

9%	Kochsalz	100 ccm
4,2%	Kaliumchlorid	10 ccm
2,4%	Kalziumchlorid als wasserfreies Salz berechnet	10 ccm
0,5%	Magnesiumchlorid als wasserfreies Salz berechnet	1 ccm
0,5%	Natriumbikarbonatlösung . .	10 ccm
	Aqua dest.	1000 ccm

Die Versuchsanordnung war stets folgende:

Das eine Ende eines Uterusstückes wurde jeweils mittels einer Fadenschleife an dem Häkchen eines Glasröhrchens, das gleichzeitig der Luft- und damit der Sauerstoffzufuhr diente, festgemacht und in ein ca. 15 cm hohes, 40 ccm fassendes und mit einem Steigrohr zum Auswechseln der Ringerlösung versehenes zylinderisches Glasgefäß eingehängt. Dieses tauchte in ein Wasserbad, dessen Temperatur durch eine kleine Flamme auf einer konstanten Höhe von 38° gehalten wurde. Das freie Ende des Uterus war durch einen Fadenzug mit einem Schreibhebel verbunden, der die Bewegungen des Uterus auf ein langsam routierendes Kymographion aufschrieb. Nach jedem Versuch wurde die Ringerlösung erneuert, vorher aber zweimal Glasgefäß und Uterus ausgewaschen.

Die Lösungen und Verdünnungen der Präparate wurden mit 0,9% Kochsalzlösung hergestellt. Verwendet wurden Konzentrationen, die zwischen 1 : 100 Mill. und 1 : 1000 schwankten. Gewöhnlich wurde mit der schwächsten begonnen und dann zu stärkeren übergegangen.

Die Versuche selbst wurden folgendermaßen ausgeführt:

Zunächst stellte ich die wirksame Konzentration des Hypophysenlappenextraktes allein fest, darnach die des zu untersuchenden Arzneimittels. Dieses ließ ich immer 10 Min. auf den Uterus einwirken und setzte dann wieder das Hypophysin in der gleichen Konzentration wie anfangs zu und verglich nun die beiden Wirkungen des Hypophysins miteinander.

Beschreibung der Versuche.

Die Zahlen im Folgenden bedeuten: Die 1. Zahl nach der Zeitangabe entspricht der Menge des zu den 40 ccm Ringerlösung zugesetzten Arzneimittels in ccm. Die beiden folgenden Verhältniszahlen geben dessen jeweilige Konzentration an, und zwar vor und nach der Zugabe zur Ringerlösung.

A. Versuche am isol. Rattenuterus.

1. Kombination von Cardiazol mit Hypophysin:

Begonnen wurde mit einer Konz. des Cardiazols von 1 : 1 Mill., die langsam gesteigert wurde. Dabei zeigte sich, daß Cardiazol bis 1 : 5000 keinerlei Wirkung auf den Uterus noch die Hypophysinwirkung entfaltet. Dagegen traten bei 1 : 2000 und deutlicher bei 1 : 1000 Cardazol Vergiftungserscheinungen am Uterus auf, die sich in Tonusabnahme und Frequenzverminderung der Kontraktianen zeigten.

Versuch: 2. Uterushorn (blaß, kräftig) einer 188 gr. schweren Ratte.

Eingehängt 15 Uhr 25 Min.

17 Uhr 30 Min. Registrierung an: alle 2 Minuten erfolgt eine kräftige Kontraktion.

17 Uhr 46 Min. 2 ccm Card. 1 : 50 = 1 : 1000.
Es tritt sofort eine lange Pause ein, erst nach ca. 10 Min. erfolgen wieder einige schwächere Kontraktionen.

18 Uhr 2 Min. 0,4 ccm Hypophysin 1 : 10 000 = 1 : Mill.
Die Kontr. nehmen sogleich an Zahl und Stärke zu, Tonussteigerung. Ein Vergleich mit der Hypophysinwirkung ohne Cardiazol zeigt keinen nennenswerten Unterschied.

18 Uhr 10 Min. Reg. ab.

Es werden noch einige weitere Versuche gemacht, die das gleiche Resultat ergeben.

Ergebnis: Es trat keine Wirkungssteigerung des Hypophysins durch Cardiazols auf. Lähmung des Uterus erfolgte durch Cardiazolkonzentration 1 : 1000. Die Lähmung wird durch Hypophysin jedoch wieder aufgehoben.

2. Kombination von Coramin mit Hypophysin.

Die Anfangskons. des Coramins war 1 : 1 Mill. Bis 1 : 2000 war keine Wirkung festzustellen. Bei 1 : 1000 erfolgte Lähmung des Uterus.

Versuch: Uterusstück (blaß, mäßig kräftig) einer 150 gr. schweren Ratte.

15 Uhr 45 Min. Reg. an: regelmäßige, kräftige Kontr.

15 Uhr 50 Min. 0,4 ccm Coramin 1 : 10 = 1 : 1000.
Kontr. setzen sofort aus, nach längerer Pause wieder kleine und mittlere Kontr. Tonus sinkt ab.

16 Uhr 0,4 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Tonusanstieg, Frequenzzunahme, jedoch insgesamt geringe Hemmung gegenüber der Hypophysinwirkung allein.

16 Uhr 10 Min. Reg. ab:

Ergebnis: Coramin lähmt bei einer Konz. von 1 : 1000 den Uterus. Hypophysin hebt die Lähmung fast vollständung auf. Keine Verstärkung der Hypophysinwirkung durch Coramin.

3. Combination von l-Ephedrin, d-Ephedrin und Ephetonin mit Hypophysin.

Bei allen Versuchen mit Ephedrin und Ephetonin wurde gleichzeitig die Wirksamkeit der genannten drei Stoffe mit einander verglichen. Es wurde nämlich von Kreitmaier behauptet Ephetonin und l-Ephedrin seien in ihrer Wirkung völlig gleichwertig, was aber von den meisten anderen Untersuchern bestritten wird. Die gleiche gerade noch wirksame Dosis des l-Ephedrins wurde auch vom Ephetonin und d-Ephedrin angewendet und mit ersterer verglichen. Dabei stellte sich heraus, daß l-Ephedrin schon bei 1 : 5 Mill. geringe Lähmungserscheinungen am Uterus hervorruft, während die gleiche Konz. von Ephetonin und d-Ephedrin noch unwirksam ist.

Die Wirkung von Hypophysin wird durch l-Ephedrin 1 : 1 Mill. deutlich gehemmt. Beim Ephetonin gleicher Konzentration ist die Hemmung eben angedeutet, beim d-Ephedrin wurde überhaupt keine festgestellt.

Versuch: Uterus entnommen 9 Uhr 10 Min., blaß, mäßig kräftig.
Eingehängt 9 Uhr 20 Min.

10 Uhr 30 Min. Reg. an: gute, in ihrer Größe etwas wechselnde Kontraktionen.

10 Uhr 35 Min. 0,4 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Tonuserhöhung, Frequenzzunahme, regelmäßige Kontr.

10 Uhr 40 Min. 0,4 ccm l-Ephedrin 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Langsames Absinken des Tonus und der Zahl der Kontr.

10 Uhr 45 Min. Reg. ab:

Es folgten mehrere Versuche mit Ephetonin und d-Ephedrin in der gleichen Konz. wie bei l-Ephedrin.

Ergebnis: l-Ephedrin hemmt in einer Konz. von 1 : 1 Mill. die Hypophysinwirkung. Ephetonin und bes. d-Ephedrin tun dies erst in höheren Konzentrationen. Die ersten Lähmungserscheinungen am Uterus treten durch l-Ephedrin 1 : 5 Mill. auf. Ephetonin und d-Ephedrin in der gleichen Menge haben fast keine Wirkung. Diese tritt erst ein bei 1 : 1 Mill.

4. Kombination von Histamin mit Hypophysin.

Versuch: Uterusstück der gleichen Ratte wie oben.
Eingehängt 10 Uhr 15 Min.

10 Uhr 40 Min. Reg. an:
10 Uhr 41 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 100 000 = 1 : 20 Mill.
Kräftige Kontr. ci. alle 1 1/2 Min.
11 Uhr 45 Min. 0,4 ccm Histamin 1 : 100 000 = 1 : 10 Mil.
Die Zahl der Kontr. nimmt ab.
11 Uhr 55 Min. 0,4 ccm Hist. wie oben, entspricht also einer Konz. von 1 : 5 Mill. im Bad.
Zeitintervall zwischen den Kontr. wird größer.
12 Uhr 5 Min. 0,3 ccm Hist. 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Vollkommenes Aufhören der Kontr.
12 Uhr 15 Min. wird 0,2 ccm Hyp. = 1 : 10 Mill. zugesetzt.
Die Kontr. treten wieder auf wie anfangs.
12 Uhr 31 Min. Reg. ab.

Ergebnis: Histamin übt keinen steigernden Einfluß auf Hypophysin aus. Die Lähmung des Uterus durch Hist. bei 1 : 1 Mill. kann durch Hyp. 1 : 10 Mil. aufgehoben werden, letzteres wirkt anscheinend im gewissen Sinne antagonistisch.

5. Kombination: Tyramin mit Hypophysin.

Beim Versuchen mit Tyraminkonz. zwischen 1 : 500 000 und 1 : 100 000 konnte keine Wirkung auf den Uterus und die Hypophysinwirkung gesehen werden, dagegen bei 1 : 10 000 und höher.

Versuch: Uterus (dünn, blaß) einer Ratte von 150 gr.
Eingehängt 11 Uhr 20 Min.

12 Uhr 45 Min. Reg. an: etwas unregelmäßige Kontr.
12 Uhr 45 Min. 0,8 ccm Tyramin 1 : 100 = 1 : 5 000
Kontr. werden kleiner und seltener.
13 Uhr 5 Min. 0,4 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Sofort wieder Tonus- und Frequenzzunahme, im ganzen aber ist die Hypophysinwirkung schwächer geworden gegenüber der ersten Prüfung ohne Tyramin.

Ergebnis: Tyramin hemmt bei 1 : 10 000 und mehr die Hypophysinwirkung und lähmt den Uterus.

6. Kombination: Pilocarpin mit Hypophysin.

Mehrere Versuche zeigen, daß Pilocarpin in Verdünnungen zwischen 1 : 10 Mill. und 1 : 50 000 keinen Einfluß auf die Hypophysinwirkung hat.

Versuch: mit Konz. 1 : 10 000 und 1 : 5 000. Uterus (blaß, kräftig) einer Ratte 170 gr. Entnommen 11 Uhr 30 Min.
Eingehängt 11 Uhr 38 Min.
16 Uhr 45 Min. Reg. an: gleichmäßige, mittelstarke Kontr.
16 Uhr 50 Min. 0,4 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Frequenz- und Tonuszunahme.
16 Uhr 54 Min. 0,4 ccm Pilocarpin 1 : 100 = 1 : 10 000
16 Uhr 58 Min. nochmals 0,4 ccm Pil. wie oben = 1 : 5 000
Die lähmende Wirkung wird verstärkt.
17 Uhr 2 Min. Reg. ab.

Ergebnis: Pilocarpin 1 : 10 000 und 1 : 5 000 hemmt in geringem Maße die Hypophysinwirkung.

Zusammenfassung der Ergebnisse am isolierten Rattenuterus.

Am isol. Rattenuterus konnte keine Verstärkung der Hypophysinwirkung durch Cardiazol oder Coramin festgestellt werden. Dagegen fand sich, daß beide in Konz. von 1 : 2 000 bzw. den Uterus lähmen. Diese Lähmung kann durch Hypophysin wieder aufgehoben werden.

l-Ephedrin hemmt bei Dosen von 1 : 1 Mill., Ephetonin und bes. d-Ephedrin erst bei höheren Konz. das Hypoph. in seiner Wirkung. Lähmungserscheinungen am Muskel treten beim l-Ephedrin in Dosen von 1 : 5 Mill. auf, bei Ephetonin in der gleichen Menge nur eine schwache lähmende Wirkung, d-Ephedrin ist noch wirkungslos. l-Ephedrin ist demnach wie erwartet werden mußte also wirksamer als Ephetonin und d-Ephedrin.

Histamin übt keinen nennenswerten Einfluß auf die Hypophysinwirkung aus. Histamin allein setzt Lähmung des Uterus in der Verdünnung 1 : 1 Mill. Hypophysin hebt sie wieder auf.

Tyramin 1 : 10 000 hemmt die Hypophysinwirkung und lähmt den Muskel. Dasselbe gilt, wenn auch in geringerem Maße für das Pilocarpin bei 1 : 10 000.

B. Versuche am isol. Meerschweinchenuterus.

Bei diesen Versuchen konnten teilweise, bes. bei der Wahl der Konz. die Ergebnisse der vorausgegangenen Versuche gut

verwertet werden. Die Wirkungsweise der gleichen Arzneimittel war am Meerschweinchenuterus häufig eine andere.

Verwendet wurde der Uterus eines Meerschweinchens von 500 gr. das seit seiner Geburt von Männchen getrennt gehalten wurde, also noch nicht trächtig war. Entnommen 9 Uhr 20 Min.

1. Combination: Cardiazol mit Hypophysin.

Auch hier sind Konz. zwischen 1 : 100 000 und 1 : 5 000 auf den Uterus und die Hypophysinwirkung vollkommen wirkungslos.

Versuch: mit Cardiazol 1 : 2 000. Uterus eingehängt 9 35 Uhr.

10 Uhr 50 Min. Reg an. Keine Spontankontraktionen.
10 Uhr 58 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 2 Mill.
Sofort mächtige, langdauernde Kontraktion, dann allmählich, einsetzende, regelmäßige Kontr.
11 Uhr 4 Min. 1 ccm Card. 1 : 100 = 1 : 4 000
Tonus sinkt etwas ab, Kontr. werden seltener.
11 Uhr 7 Min. 0,5 ccm Card. 1 : 50 = 1 : 4 000
entspricht einer Konz. von 1 : 2 000 im Bad.
Die Zahl der Kontr. geht weiter zurück.

Ergebnis: Nur in höheren Konzentrationen von 1 : 2 000 an hemmt Kadiazonol die Hypophysinwirkung. Steigerung derselben trat bei keiner Konzentration ein.

2. Combination: Coramin mit Hypophysin.

Bei diesen Versuchen wird gleich mit einer Konz. des Coramens von 1 : 5 000 begonnen; sie ist wirkungslos. 1 : 2 000 erzeugt nur ein vorübergehendes Aussetzen der Kontraktionen.

Versuch mit Coramin 1 : 1 000. Uterus eingehängt 9 Uhr 35 Min.

12 Uhr 32 Min. Reg an; keine spontanen Kontraktionen.
12 Uhr 35 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 2 Mill.
Sofort kräftige Kontr.
12 Uhr 40 Min. 0,4 ccm Coramin 1 : 10 = 1 : 1 000
Aussetzen der Kontr., erst nach 8 Min. erfolgen wieder einige schwache Kontr.
12 Uhr 54 Min. Reg. ab.

Ergebnis: Auch hier keine Wirkungssteigerung des Hypophysins durch Coramin. Lähmung des Uterus erfolgte durch Coramin bei 1 : 1 000.

3. Combination von Histamin mit Hypophysin.

Histamin erzeugte in Konzentr. von 1 : 20 Mill. Kontraktion. Die Wirkung des Hyp. wird durch Histamin 1 : 10 Mill. und deutlicher bei 1 : 5 Mill. erhöht.

Versuch: Uterus eingehängt 15 Uhr 55 Min.

16 Uhr 19 Min. Reg. an, keine Spontankontr.
16 Uhr 26 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 2 Mill.
Mächtige Kontr. und Tonusanstieg.
16 Uhr 31 Min. 0,8 ccm Hist. 1 : 100 000 = 1 : 5 Mill.
Die Kontr. wird stärker.
16 Uhr 38 Min. Reg. ab.

Ergebnis: Hypophysin wird durch Histamin 1 : 10 Mill. in seiner Wirkung unterstützt.

4. Combination: Tyramin mit Hypophysin.

Tyramin allein rief in Konzentrationen zwischen 1 : 10 Mill. und 1 : 5 Mill. keine Kontr. hervor. Auch beeinflußte es nicht die Hypophysinwirkung.

Versuch: Uterus eingehängt 9 Uhr 5 Min.

9 Uhr 10 Min. Reg. an. Keine Spontankontr.
9 Uhr 12 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 2 Mill.
Kräftige Kontraktion.
9 Uhr 22 Min. 0,4 ccm Tyramin 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Ohne Wirkung.
9 Uhr 28 Min. Reg. ab.

Ergebnis: Tyramin ist ohne Einfluß auf die Hypophysinwirkung.

5. Combination: l-, d-Ephedrin und Ephetonin mit Hypophysin.

Auch hier wurden, wie bereits erwähnt, vergleichende Versuche über die Wirkung obiger Stoffe angestellt. Hohe Verdünnungen sind ohne Einfluß auf den Uterus. Erst in einer Konzentration von 1 : 10 000 löst l-Ephedrin starke Kontrakt aus. (Wurden die Versuche mit l-Ephedrin am gleichen Uterus öfters wiederholt, so trat die Wirkung manchmal erst verspätet oder auch gar nicht mehr ein.) Ephetonin in der gleichen Menge ruft eine wesentlich schwächere Kontr. hervor, d-Ephedrin wirkte erst bei 1 : 2 000.

Diese Versuche wurden dann wiederholt und Hypophysin zugegeben.

a) Versuch mit l-Ephidrin und Hypophysin. Uterus eingehängt 9 Uhr 5 Min.

11 Uhr 20 Min. Reg. an, keine Spontankontr.
11 Uhr 26 Min. 0,2 ccm l-Ephedrin 1 : 100 = 1 : 20 000
11 Uhr 31 Min. 0,2 ccm l-Ephedrin 1 : 100 = 1 : 20 000
Es setzen mittelstarke, regelmäßige Kontr. ein.
11 Uhr 38 Min. 0,4 ccm l-Ephedrin 1 : 100 = 1 : 10 000
Mächtige Kontr., lange anhaltend.

b) Versuch mit d-Ephedrin und Hypophysin am gleichen Uterusstück.

11 Uhr 43 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 100 000 = 1 : 20 Mill.
Die Kontr. wird verstärkt. Ein Vergleich mit der alleinigen Hypophysinwirkung zeigt, daß durch die Combination eine Steigerung der Kontr. eingetreten ist.
11 Uhr 55 Min. Reg. an, keine Spontankontr.
11 Uhr 58 Min. 0,2 ccm d-Ephedrin 1 : 100 = 1 : 20 000
12 Uhr 3 Min. 0,2 ccm d-Ephedrin 1 : 100 = 1 : 10 000
12 Uhr 8 Min. 0,4 ccm d-Ephedrin 1 : 100 = 1 : 10 000
= 1 : 5 000 im Bad
noch keine Wirkung.
12 Uhr 17 Min. 1,2 ccm d-Ephedrin entspricht einer Gesamtkonzentration 1 : 2000.
Nach ca. 5 Min. treten Kontr. auf, die rasch zu einer starken Tonussteigerung führen.
12 Uhr 22 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 100 000 = 1 : 20 Mill.
kein weiterer Tonusanstieg.=
12 Uhr 26 Min. Reg. ab.

c) Versuch: Combination von Ephetonin und Hypophysin.

12 Uhr 51 Min. Reg. an, keine spontanen Kontr.
12 Uhr 53 Min. 0,2 ccm Ephetonin 1 : 100 = 1 : 20 000.
12 Uhr 58 Min. 0,2 ccm Ephetonin
1 : 100 = 1 : 20 000 = 1 : 10 000
kräftige Kontraktionen.
13 Uhr 2 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 100 000 = 1 : 20 Mill.
Tonus steigt einwenig weiter an.
13 Uhr 6 Min. Reg. ab.

Ergebnis: Hypophysin erfährt eine Wirkungssteigerung durch l-Epedrin 1 : 10 000, in geringerem Grade durch Ephetonin, d-Ephedrin ist wirkungslos.

6. Combination: Pilocarpin mit Hypophysin.

Einige Versuche zeigen, daß Pilocarpin allein bei 1 : 5 Mill. Kontr. auslöst oder Spontankontr. verstärkt.

Versuch: Uterus eingehängt 15 Uhr 35 Min.

18 Uhr 34 Min. Reg. an.
18 Uhr 40 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 100 000 = 1 : 20 Mill.
Mächtiger Tonusanstieg. Es wird abgewartet, bis die Hypophysinwirkung etwas nachläßt.
19 Uhr 0,4 ccm Pilocarpin 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Erneuter Tonusanstieg über die vorige Höhe hinaus und Frenquenzzunahme.
19 Uhr 10 Min. Reg. ab.
1 : 1 Mill.

Ergebnis: Pilocarpin kann die Hypophysinwirkung steigern.

Zusammenfassung der Ergebnisse am isolierten Meerschweinchenuterus.

Auch am isol. Uterus des Meerschweinchens konnte keine Verstärkung der Hypophysinwirkung durch Cardiazol oder Coramin festgestellt werden. Erst in Konzentrationen über 1 : 2 000 hemmen sie seine Wirkung und lähmen den Uterus.

Histamin unterstützt in Konz. von 1 : 10 Mill. und deutlicher bei 1 : 5 Mill. das Hypophysin in seiner Wirkung.

Tyramin ist ohne Einfluß auf die Hypophysinwirkung.

Durch l-Ephedrin 1 : 10 000 erfährt Hypophysin eine Wirkungsverstärkung, durch Ephetonin und d-Ephedrin keine oder nur eine ganz geringe in höheren Konzentrationen.

l-Ephedrin löst bei 1 : 10 000 eine starke Kontraktion aus, Ephetonin eine schwächere, d-Ephedrin wirkt erst bei 1 : 2 000.

Pilocarpin 1 : 1 000 000 erhöht die Wirkung des Hypophysins.

C. Versuche am isol. Kaninchenuterus.

Auch bei diesen Versuchen wurde in der gleichen Weise wie bei den bisher geschilderten vorgegangen. Hinzugefügt wurden lediglich noch einige Untersuchungen über Gynergen in Combination mit Hypophysin, die auch in der ärztlichen Praxis häufig zusammen injiziert werden.

Verwendet wurde der Uterus eines 3,35 kg schweren Kaninchens, der sich im Eisschrank 5—6 Tage gut aufbewahren und verwenden ließ.

1. Combination von Cardiazol mit Hypophysin.

Es wurden wieder zuerst starke Verdünnungen von Cardiazol geprüft; es zeigte sich keine Wirkung. Erst bei einer Konz. des Card. von 1 : 2 000 traten auch hier wieder wie bei den vorausgegangenen Versuchen Lähmungserscheinungen am Uterus auf.

Versuch: Uterus entnommen 10 Uhr 10 Min., ins Bad eingehängt 10 Uhr 15 Min.

15 Uhr 57 Min. Reg. an, geringe Spontankontr.

16 Uhr 7 Min. 0,2 ccm Hyp. = 1 : 10 000 = 1 : 2 Mill.
Tonus- und Frequenzerhöhung.

16 Uhr 19 Min. 1 ccm Cardiazol 1 : 50 = 1 : 2000.
Sofortiges Absinken des Tonus, Kleinerwerden der Kontr. und Abnahme der Zahl derselben.

16 Uhr 25 Min. Reg. ab.

Ergebnis: Cardiazol hat keinen fördernden Einfluß auf die Hypophysinwirkung. Bei Cardiazolkonzentration von 1 : 2 000 wird der Uterus gelähmt, die Hypophysinwirkung aufgehoben.

2. Combination von Coramin und Hypophysin.

Auch hier erwiesen sich Konzentrationen des Coramins von 1 : 1 Mill. bis 1 : 2 000 als wirkungslos, sowohl auf den Uterus als auch auf die Hypophysinwirkung.

Versuch mit Coramin 1 : 1 000. Uterus eingehängt 11 Uhr 15 Min.

10 Uhr 25 Min. Reg. an, keine spontanen Kontr.
10 Uhr 31 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 2 Mill.
Sofort mächtige, langdauernde Kontr. und Tonuserhöhung, dann bald kleine Kontraktionen.
10 Uhr 39 Min. 0,4 ccm Coramin 1 : 100 = 1 : 10 000.
10 Uhr 42 Min. 0,4 ccm Coramin 1 : 100 = 1 : 10 000 = 1:5000
Keine Wirkung.
10 Uhr 50 Min. 0,4 ccm Coramin 1 : 10 = 1 : 1000.
Tonus sinkt sogleich ab, Kontr. hören fast vollkommen auf.
10 Uhr 54 Min. Reg. ab.

Ergebnis: Eine Wirkungssteigerung des Hypophysins konnte durch Coraminkonzentrationen zwischen 1 : 1 Mill. und 1 : 1 000 nicht erzielt werden. Dagegen erfolgte Lähmung des Uterus und Aufhebung der Hypophysinwirkung durch Coramin 1 : 1 000.

3. Combination von Tyramin mit Hypophysin.

Begonnen wird mit einer Konzentration 1 : 1 Mill. Es ist bei Steigerung der Konzentration keine Wirkung feststellbar bis 1 : 10 000. Hier ist eine deutliche Tonussteigerung und eine Frequenzzunahme eingetreten.

Versuch am gleichen Uterusstück wie oben.

17 Uhr 40 Min. Reg. an, unregelmäßige kleine Spontankontraktionen.
17 Uhr 46 Min. 0,4 ccm Tyramin 1 : 100 = 1 : 10 000.
Sofort kräftige, langanhaltende Kontraktion und Tonussteigerung, dann regelmäßige, häufige Kontraktionen.
17 Uhr 51 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 2 Mill.
Keine nennenswerte Wirkung.
17 Uhr 57 Min. Reg. an.

Ergebnis: Tyramin ruft bei einer Konz. von 1 : 10 000 Kontraktionen hervor, verstärkt aber die Wirkung des Hypophysins nicht oder nicht wesentlich.

4. Combination von Histamin mit Hypophysin.

Es wird zunächst die Wirkung des Histamins allein auf den Uterus geprüft. Hist. 1 : 5 Mill., das am Meerschweinchenuterus kräftige Kontr. auslöste, hat am Kaninchenuterus keine Wirkung. Diese tritt erst bei 1 : 100 000 ein. Auf die Hypophysinwirkung übt es kaum einen Einfluß aus, wirkt aber anscheinend regularisierend.

Versuch: Uterusstück eingehängt 9 Uhr 30 Min.
11 Uhr 14 Min. Reg. an, ganz unregelmäßige, schwache Kontr.
11 Uhr 17 Min. 0,4 ccm Histamin 1 : 1000 = 1 : 100 000.
Sofort mächtige, langdauernde Kontr. und Tonuserhöhung.
11 Uhr 20 Min. 0,2 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 2 Mill.
Wieder etwas Tonuserhöhung, dann folgen unregelmäßige, mittlere Kontr.
11 Uhr 24 Min. 0,4 ccm Hist. 1 : 10 000, entspricht etwa 1 : 500 000 im Bad.
Kontraktionen werden wieder kräftiger und regelmäßiger.
11 Uhr 29 Min. Reg. ab.
17 Uhr 29 Min. Reg. an.

Ergebnis: Histamin erzeugte erst bei einer Konz. von 1 : 100 000 eine mächtige Tonuserhöhung. Die Hypophysinwirkung wird durch Hist. kaum beeinflußt.

5. Combination von Pilocarpin mit Hypophysin.

In allen Versuchen, die mit Pilocarpin und Hypophysin gemacht wurden, konnte niemals eine deutliche Wirkung auf das Hypophysin festgestellt werden. Die angewendeten Konz. lagen zwischen 1 : 1 Mill. und 1 : 5 000.

Ergebnis: Pilocarpin hat keinen Einfluß auf die Hypophysinwirkung.

6. Combination von l-Ephedrin, d-Ephedrin und Ephetonin mit Hypophysin.

Wie bei den vorausgegangenen Versuchen am Ratten- bzw. Meerschweinchenuterus wurde auch am Kaninchenuterus zuerst die Wirksamkeit der genannten drei Stoffe im einzelnen geprüft und miteinander verglichen.

Auf die Hypophysinwirkung haben sie so gut wie keinen Einfluß, höchstens kommt eine gewisse Regularisierung zustande bei unregelmäßigen Kontraktionen, aber auch dann erst bei praktisch nicht in Frage kommenden Konzentrationen. Gleichzeitig tritt eine gewisse Hemmung des Hypophysins auf.

a) Versuch mit l-Ephedrin und Hypophysin. Uterus eingehängt 16 Uhr 30 Min.

17 Uhr 31 Min. 0,4 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Mäßig starke Wirkung.
17 Uhr 34 Min. + 0,4 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill. = 1 : 500 000.
Tonussteigerung, dann folgen unregelmäßige größere und kleinere Kontraktionen.
17 Uhr 38 Min. 0,8 ccm l-Ephed. 1 : 10 000 = 1 : 500 000.
Ohne besonderen Einfluß.
17 Uhr 42 Min. 0,3 ccm l-Ephed. 1 : 100 = 1 : 10 000.
Die Kontraktionen werden regelmäßiger, von mittl. Größe.
17 Uhr 47 Min. Reg. ab.

b) Versuch mit Ephetonin und Hypophysin. Uterus eingehängt 9 Uhr 30 Min.

11 Uhr 20 Min. Reg. an, vollkommen unregelmäßige Kontr.
11 Uhr 30 Min. 0,4 ccm Ephetonin 1 : 100 = 1 : 10 000.
Nach ca. einer Minute werden die Kontr. stärker und regelmäßiger.
11 Uhr 35 Min. + 0,4 ccm Ephetonin 1 : 100 = 1 : 10 000 = 1 : 5000.
Amplituden werden etwas größer.
11 Uhr 40 Min. 0,4 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Es tritt keine besondere Kontr. auf, die Amplituden werden aber etwas verstärkt.
11 Uhr 55 Min. Reg. ab.

c) Versuch mit d-Ephedrin und Hypophysin. Uterus eingehängt 9 Uhr 40 Min.

10 Uhr 55 Min. Reg. an, kleine Kontraktionen.
10 Uhr 58 Min. 0,4 ccm d-Ephedrin 1 : 100 = 1 : 10 000.
Geringe Tonuserhöhung.
11 Uhr 3 Min. 0,4 ccm Hyp. 1 : 10 000 = 1 : 1 Mill.
Wirkung des Hyp. abgeschwächt, nur mäßige Tonuserhöhung, keine Kontraktur.
11 Uhr 6 Min. Reg. ab.

Ergebnis: d-Ephedrin 1 : 10 000 allein ruft eine schwache Tonuserhöhung der Gebärmutter hervor und hemmt die Hypophysinwirkung; l-Ephedrin macht eine Vergrößerung der Amplituden und stärkere Tonuserhöhung, regularisiert unregelmäßign Kontr. und hemmt ebenfalls die Hypophysinwirkung. Bei Ephetonin 1 : 10 000 allein ist die Tonuserhöhung größer als bei d-Ephedrin, aber kleiner als bei l-Ephedrin. Auch Ephetonin regularisiert etwas die Kontraktionen und hemmt die Hypophysinwirkung am Uterus in geringem Grade.

7. Combination von Gynergen mit Hypophysin.

Die Versuche wurden besonders aus dem Grunde durchgeführt, weil diese Arzneimittelcombination häufig auch in der Geburtshilfe angewendet wird, um Blutungen zu stillen.

Es zeigte sich dabei aber, daß sich in meinen Versuchen die beiden Arzneimittel nicht in ihrer Wirkung unterstützten. Merkwürdigerweise rief Gynergen allein am Kaninchenuterus bei einer Konzentration von 1 : 200 000 keine Kontraktion hervor.

Zusammenfassung der Ergebnisse am Kaninchenuterus.

Cardiazol und Coramin haben auch am Kaninchenuterus in Combination mit Hypophysin keinen steigernden Einfluß auf die Wirkung von letzterem. Konzentrationen von 1 : 2 000 (Cardiazol und Coramin) aufwärts lähmen den Uterus und heben die Hypophysinwirkung fast vollkommen auf.

Tyramin rief ebenfalls keine Wirkungserhöhung des Hyp. hervor; das gleiche gilt für das Histamin.

Pilocarpin kommt bei 1 : 10 000 bzw. 1 : 5 000 in geringem Maße die Hypophysinwirkung.

Die Ephedrine haben keinen Einfluß auf die Wirkung des Hypophysins.

Gynergen war gleichfalls in einer Konzentration von 1 : 200 000 wirkungslos.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit wurden Studien gemacht über die kombinierte Wirkung von mehreren wichtigen Arzneimitteln mit Hypophysin. Den Anstoß dazu gab die Beobachtung eines Arztes, der eine bedeutende Wirkungssteigerung des Hypophysins sah, wenn er gleichzeitig oder auch kurz vorher Cardiazol gegeben hatte. Es galt nun an Hand von Experimenten am isol. überlebenden Uterus verschiedener Tierarten diese Beobachtung nachzuprüfen und nach Möglichkeit die Ursachen für das Zustandekommen dieser Wirkung zu suchen.

Diesen Versuchen wurden dann noch weitere Arzneimittelkombinationen mit Hypophysin angeschlossen.

Was nun zunächst die Combination von Cardiazol mit Hypophysin betrifft, so konnte, wie aus den Versuchen ersichtlich ist, bei keiner Uterusart irgend ein Einfluß auf die Hypophysinwirkung festgestellt werden, d. h. Cardiazol hat keinen direkten Angriffspunkt am Uterus. Die Beobachtung des Arztes kann daher vielleicht nur als sekundäre Wirkung erklärt werden. Cardiazol ist ein Analepticum mit zentral erregender Wirkung. Dieser Einfluß fällt natürlich beim isol. Organ weg. Man könnte sich aber vorstellen, daß durch die zentral erregende Wirkung des

Cardiazols eine Erhöhung der Blutmenge und Zirkulationsgeschwindigkeit im Uterus herbeigeführt und dadurch die Muskeltätigkeit verstärkt wird. Möglicherweise können sich auch von Seiten der verbesserten Atmung und vom Rückenmark aus irgendwelche Einflüsse auf die Gebärmutter geltend machen, die auf die Cardiazolwirkung zurückgeführt werden müssen. Das Gesagte gilt auch für das Coramin, das ebenfalls ein Analepticum ist, wenn es auch keinen direkten Einfluß auf die Hypophysinwirkung an der überlebenden Gebärmutter entfaltet.

Vergiftungen bzw. Lähmung des Uterus durch beide Mittel treten erst bei praktisch nie in Frage kommenden Konzentrationen auf; aber auch in diesen Fällen konnte die Lähmung durch Hypophysin meistens wieder aufgehoben werden. Während Cardiazol und Coramin an zentraler Stelle angreifen, liegt der Angriffspunkt von Hypophysin wohl am Muskel selbst.

Die Ephedrine und das Ephetonin hemmen in niederen Konzentrationen bei 1 : 1 Mill. die Hypophysinwirkung. In höheren Konzentrationen bei 1 : 20 000 und mehr rufen sie allein, wohl durch Sympathicusreizung, Kontraktionen hervor und regularisieren die Wehentätigkeit, auch die durch Hypophysin erzeugte, besonders am Meerschweinchen- und Kaninchenuterus. Immer aber wirkte l-Epedrin stärker als das optisch inaktive Ephetonin, und dieses merkwürdigerweise wieder stärker als das d-Ephedrin. Doch können diese obengenannten Eigenschaften der Ephedrine bei Konzentrationen über 1 : 20 000 praktisch auch nicht ausgenützt werden, weil die nötigen Mengen ohne Schaden auf den übrigen Organismus in der Geburtshilfe nicht gegeben werden können.

Histamin hat am überlebenden Ratten- und Kaninchenuterus keinen Einfluß auf die Hypophysinwirkung, am Meerschweinchenuterus unterstützt es bei einer Konz. von 1 : 10 000 dessen Wirkung. Diese Konzentration ist aber auch wieder viel zu hoch, um therapeutisch in Frage zu kommen.

Durch Tyramin wird die Hypophysinwirkung bei allen verwendeten Uterusarten nicht beeinflußt. Lähmungserscheinungen treten wie beim Histamin erst in praktisch nicht vorkommenden Konzentrationen ein.

Das Pilocarpin wirkt durch seinen erregenden Einfluß auf den Parasympathicus auch steigernd auf die Hypophysinwirkung besonders am Meerschweinchenuterus, und zwar schon in einer Konz. von 1 : 1 Mill. Am Ratten- und Kaninchenuterus war es ohne Einfluß auf die Wirkung des Hypophysins. Diese wechselnde Wirkung auf verschiedene Uterusarten ist eine in der experimentellen Pharmakologie bekannte Tatsache. Dabei ist auch noch der

jeweilige Zustand und die Reaktionslage der Gebärmutter von größter Bedeutung.

Gynergen, das allein beim Menschen schon in relativ geringen Mengen von 0,5 mg eine kräftige Kontraktion des Uterus hervorruft, so daß man annehmen konnte, daß es vielleicht zusammen mit Hypophysin dessen Wirkung unterstützt, zeigte sich im Experiment am Kaninchenuterus bei einer Konz. von 1 : 200 000 ohne Einfluß auf das Hypophysin und seine Wirkung.

Schluß und Zusammenfassung.

Am isol. Ratten-, Meerschweinchen- und Kaninchenuterus wurde die Wirkung einiger Arzneimittelkombinationen studiert, um den Einfluß verschiedener Medikamente auf die Hypophysinwirkung zu prüfen.

Cardiazol und Coramin sind bei allen Uterusarten ohne Einfluß auf die Hypophysinwirkung. Ebenso verhält sich das Tyramin.

Histamin 1 : 10 000 unterstützt am Meerschweinchenuterus die Wirkung des Hypophysins, dagegen nicht am Ratten- und Kaninchenuterus.

Die Ephedrine und das Ephetonin steigern bei Konz. 1 : 20 000 die Hypophysinwirkung. l-Ephedrin ist wirksamer als das Ephetonin und das d-Ephedrin. Das racemische Ephetonin steht in der Mitte. Die notwendigen Dosen sind aber praktisch zu hoch und klinisch nicht anwendbar.

Pilocarpin 1 : 1 Mill. erhöht die Wirksamkeit des Hypophysins am Meerschweinchenuterus, ist aber ohne Einfluß am Ratten- und Kaninchenuterus.

Gynergen übt keinen steigernden Einfluß auf die Hypophysinwirkung aus.

Die erhobenen Befunde beweisen natürlich nicht, ob das Cardiazol nicht doch am graviden Uterus während der Geburt die Wirkung des Hypophysins beeinflussen kann. Die schwangere Gebärmutter verhält sich gegen Arzneimittel bekanntlich ganz anders als das überlebende und nicht schwangere Organ.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehmen Pflicht, Herrn Prof. Dr. Schübel für die freundliche Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates meinen verbindlichsten Dank aususprechen.

Literaturangabe:

1. Hildebrand u. Voß: M. M. W. (1926), Nr. 21
   Hildebrand u. Eichler: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 116, S. 111—116 (1926).
2. E. S. Faust: Ueber Coramin u. d. Wirkung als Analepticum. Schweizer Med. Wochenschrift (1924), Nr. 10.
3. Fr. Uhlmann: Ueber Coramin. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 43, S. 556—583 (1924).
4. Chen u. Schmidt: Journal of pharm. and exp. Therap., Bd. 24, S. 339 (1924).
5. Kreitmair: M. M. W. 1927, Nr. 5, S. 190, und Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 120, S. 189 (1927).
6. Heffter: Handbuch d. exp. Pharm., 2. Band, 2. Hälfte, Seite 1317.
7. Heffter: wie oben, 2. Bd., 2. Hälfte, S. 1326. Berlin: Jul. Springer Verlag (1924).
8. A. Stoll u. R. Rothlin: Ueber Mutterkornpräp. Schw. Med. W. (1927), Nr. 5, S. 106, Jg. 57,
   u. Rothlin: Pharm. Zentralbl. (1925), Jg. 66, Nr. 14.
9. Barger u. Carr: Chemical News (1906), Bd. 94, S. 89.
   Barger u. Dale: Beochem. Journal (1907), Bd. 2, S. 210.
10. Rothlin: Schw. Med. W. (1922), Nr. 40, S. 978—981.
11. Heffter: Handbuch d. exp. Pharm., Bd. 2, 2. Hälfte, S. 762.
12. Trendelenburg: Die Hormone, Bd. I, S. 134—137 u. 152—157 (1929).

Lebenslauf.

Ich, Erich, Albert, Hans Runck, ev. Konfession, wurde am 12. März 1908 als Sohn des Regierungsvermessungsrates I. Kl. Jakob Runck und seiner Ehefrau Therese Runck in Schweinfurt geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Lohr/Main bis zur 4. Klasse, darauf das human. Gymnasium dortselbst, wo ich im Jahre 1928 das Abiturientenexamen bestand.

Anschließend immatrikulierte ich mich in Erlangen (1928), um mich dem med. Studium zu widmen.

1930 bestand ich daselbst die ärztliche Vorprüfung. Mein Studium setzte ich dann in München, Kiel und Innsbruck fort. Danach ging ich wieder nach Erlangen und bestand hier auch die ärztliche Prüfung im Jahre 1933.

Als Medizinalpraktikant war ich zunächst 7 Monate im Erlanger Pathol. Institut, anschließend 4 Monate in der Mediz. Klinik und 1 Monat im Pharmakol. Institut ebenfalls in Erlangen tätig.

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA